

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1913

THÈSE

N° 402

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Eugène PERRAUDIN

Né à Luzy (Nièvre), le 2 février 1871

Traitement palliatif du Cancer

PAR LES

Injections intra-musculaires

DE

SELS DE QUININE

Président : ALBERT ROBIN, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (vi^e)

1913

402

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1913

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Eugène PERRAUDIN

Né à Luzy (Nièvre), le 2 février 1871

Traitement palliatif du Cancer

PAR LES

Injectons intra-musculaires

DE

SELS DE QUININE



Président : ALBERT ROBIN, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (vi^e)

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Physiologie.	CH RICHET
Physique médicale.	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	WIDAL
Pathologie chirurgicale.	TEISSIER
Anatomie pathologique.	LEJARS
Histologie.	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	HARTMANN
Thérapeutique.	POUCHET
Hygiène.	MARFAN
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.	LETULLE
Clinique médicale.	ROGER
Maladies des enfants.	DEBOVE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LANDOUZY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GILBERT
Clinique des maladies du système nerveux.	CHAUFFARD
Clinique chirurgicale.	HUTINEL
Clinique ophtalmologique.	GILBERT BALLET
Clinique des maladies des voies urinaires.	GAUCHER
Clinique d'accouchements.	DEJERINE
Clinique gynécologique.	DELLET
Clinique chirurgicale infantile.	QUENU
Clinique thérapeutique.	RECLUS
	N.
	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
	BAR
	PINARD
	RIBEMONT-DESSAIGNE
	POZZI
	KIRMISSON
	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	RETTERRER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CASTAIGNE

qui m'a donné le sujet de ce travail.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

**Professeur de clinique thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur**

Traitement palliatif du Cancer

PAR LES

INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES

DE

SELS DE QUININE

I

INTRODUCTION

Si le mot découragement n'existait pas, il aurait fallu, je pense, l'inventer, pour traduire la lassitude et la désespérance qui devraient accabler déjà depuis longtemps les travailleurs acharnés à chercher le traitement du cancer.

En effet, la solution de ce problème, sans cesse entrevue, sans cesse reculée plus loin, nous semble encore, après tant d'efforts passionnés, presque chimérique. Et cependant tous ces chercheurs protesteraient contre une expression qui trahit leur pensée, puisque cent échecs n'ont pu arrêter la lutte et que de toutes parts et tous les jours surgissent sur cette question des idées originales et de nouveaux travaux.

Les anatomistes et les physiologistes nous ont appris à classer les tumeurs et parmi elles les can-

cers d'après leur constitution même révélée par le microscope ; mais nous nous sommes bien vite aperçu de ce qu'avait de provisoire et d'instable pareille classification ; nous avons vu que ce n'était qu'un pas bien timide pour remonter dans l'échelle des causes secondes ; nous ne savions même pas s'il y avait des cancers multiples répondant à toutes les formes histologiques ou si chacune de ces variétés était un mode spécial de réaction à un cancer unique.

La pathogénie est alors intervenue et on s'est lancé à corps perdu dans l'étude des causes du cancer, espérant en retirer enfin la solution thérapeutique, but de tous les efforts. Les bactériologistes étaient tout désignés, en plein épanouissement de la glorieuse idée pasteurienne pour entreprendre la nouvelle lutte, et les travaux n'ont pas manqué, combien peu, hélas ! couronnés de résultats pratiques. Que de microbes soi-disant spécifiques, que de sérums qu'on espérait miraculeux n'ont eu qu'une existence éphémère, pour retomber rapidement dans l'oubli.

Plus récemment encore on s'est adressé à des microorganismes plus complexes, champignons ou protozoaires et nous aurons à étudier cette conception qui fait, en somme, la base de ce travail. Mais personne ne peut se flatter cependant d'avoir mis en évidence la cause déterminante du cancer et nous ne pouvons encore affirmer s'il s'agit d'un parasitisme ou d'une perversion de l'activité cellulaire sans

compter cinquante autres théories plus ou moins ingénieuses.

Enfin, il nous faut signaler les études très intéressantes, qu'on a faites sur la chimie du cancer, et en particulier les travaux du professeur A. Robin sur la constitution du cancer du foie. Le professeur Robin a bien montré la surminéralisation du tissu cancéreux, surtout riche en potassium, acide phosphorique, magnésium, sodium, acide sulfurique et silicium, pauvre par contre en fer, et en calcium agent minéral de défense organique. Il dénonce aussi, avec Blumenthal, Van der Velden, Wassermann, la fixation élective sur le tissu cancéreux de certaines substances comme l'iode, l'atoxyl, le sélénium. Et il conclut récemment : « Il n'est donc pas irrationnel d'espérer que des recherches cliniques et expérimentales permettront de découvrir le principe inorganique, qui, muni des fixateurs capables de s'accrocher aux cepteurs des éléments chimiques constitutants de la cellule cancéreuse, sera capable d'exercer sur celle-ci une action modificatrice et peut-être thérapeutique. C'est dans ce sens que j'ai orienté de nouvelles recherches. »

Les essais de traitement se sont succédés, les uns empiriques, d'autres appuyés sur une base scientifique, une idée pathogénique. Il serait fastidieux et inutile d'en dresser la liste et nous n'avons pas pour tâche d'en exposer les résultats. Ceux-ci sont d'ailleurs plutôt médiocres; nous sommes bien forcés de nous contenter de quelques améliorations et de rares

guérisons, que ne contrôle pas toujours un sévère examen histologique. Trop souvent même nous n'avons à nous féliciter que de la date plus ou moins reculée d'une récidive.

Tout cela est si vrai, que persuadés pour la plupart de l'insuffisance et de l'empirisme grossier du traitement chirurgical, nous continuons à enlever les cancers, espérant intervenir avant la diffusion de la tumeur et l'envahissement de tout l'organisme. C'est cette exérèse large avec curage ganglionnaire aussi complet que possible qui a donné jusqu'ici les résultats les plus continus et les plus satisfaisants ; et pourtant les chirurgiens, comme les médecins, comprennent bien qu'ils ne font là qu'une besogne provisoire, utilisent un pis-aller et que la thérapeutique du cancer ne pourra devenir efficace que lorsqu'elle sera devenue organique.

Mais en attendant l'idée de génie qui viendra peut-être révolutionner cette question, comme la conception de Pasteur a ouvert la porte sur le monde des maladies microbiennes, nous avons le devoir de recueillir les méthodes qui semblent procurer des améliorations réelles sinon des guérisons, surtout si ces méthodes s'appuient sur une idée pathogénique sérieuse.

A supposer que nous n'obtenions pas de cure radicale, nous devons envisager ces cas où la chirurgie la plus hardie est obligée de se croiser les bras et où le médecin en est réduit à demander aux

hypnotiques un soulagement précaire aux souffrances du malade.

Peut-être aussi ces mêmes méthodes pourront-elles venir en aide au traitement chirurgical pour prévenir la récurrence.

Or, parmi les nombreux essais faits depuis dix ou quinze ans, celui qu'on désigne à juste titre sous le nom de méthode de Jaboulay, nous a semblé plus que tout autre mériter l'attention, tant par la longue série des recherches que le professeur lyonnais a consacrées à la théorie parasitaire du cancer, que par les résultats pratiques, que la quinine administrée convenablement semble donner dans nombre de cas.

II

PRINCIPE DE LA MÉTHODE

L'idée de l'origine parasitaire des cancers a déjà, depuis longtemps, guidé les recherches et amené un certain nombre de publications plus ou moins affirmatives quant au résultat annoncé. Les uns ont cru trouver dans le domaine des bactéries, mais les essais ont été peu satisfaisants et le micrococcus neoformans semble bien aujourd'hui passé dans le domaine de l'histoire. D'autres ont cru que le parasite du cancer appartenait à des espèces plus élevées. Mais tandis que certains s'attaquaient au monde végétal, les autres cherchaient dans le règne animal, tant il est vrai que les premiers échelons de ces deux classifications sont proches les uns des autres. Les partisans des végétaux tels que Bosc de Montpellier et surtout des Italiens comme Sanfelice et Roncali ont attribué les tumeurs malignes à des coccidies, des gymnosporos ou des gregarines. Par contre, Metchnikoff en France, à l'étranger Soudakewitsch, d'Arcy-Power, Plimmer surtout affirmaient l'origine animale. Pour eux tous, et Plimmer décrit et

figure le microorganisme en question d'après l'examen de 1130 cancers, il s'agit d'un protozaire.

Le professeur Jaboulay a adopté cette manière de voir et l'a confirmée d'une façon toujours plus précise dans ses publications dont les premières remontent à plus de dix ans, à mesure qu'il étudiait le parasite ; mais son grand mérite a été de tirer de cette notion l'idée thérapeutique logique qui nous occupe.

Déjà en 1900 (*Lyon médical*, mai), il appelait l'attention sur les recherches de Plimmer et montrait, ce que ne faisait pas l'auteur, l'analogie frappante entre certaines figures représentant le parasite du cancer et certaines formes évolutives de l'hématozoaire de Laveran.

Mais son idée fondamentale semble bien avoir été, dès l'abord, la comparaison entre les préparations histologiques de cancers humains avec celles de tumeurs fréquemment observées chez les animaux et dont l'origine parasitaire est bien avérée.

Et, en 1908, résumant ses recherches sur la question histologique, il disait (*Province médicale*, 18 avril 1908). « Les anatomo-pathologistes ont eu le tort d'isoler l'homme dans l'étude de ses productions néoplasiques, et de ne pas chercher dans la série animale, pour essayer de les comprendre, l'existence de processus histologiques engendrés par des maladies similaires... La constitution des tissus et des organes, les fonctions sont au fond si peu dissemblables, que les mêmes parasites s'adaptent

avec facilité aux conditions si peu nouvelles, que leur créent leurs différents hôtes. En passant des plus simples aux plus compliqués de ces hôtes infestés par elles, on reconnaît les myxosporidies à leur air de famille qui ne s'est que peu modifié. Elles envahissent plus souvent, chez l'homme les épithéliums, chez les animaux les muscles, que les autres tissus. »

Il étudie donc les tumeurs humaines, comparativement à des cancers d'animaux inférieurs, et c'est tout d'abord un cancer fréquent chez les crabes, spécialement chez les *Carcinus Moenas* dont le parasite bien connu est une myxosporidie : *Thelohania Moenadis*. Et il montre dans une série de préparations jumelles toute la série évolutive du *Thelohania* et de la cancérosporidie : d'abord les mérontes en voie de schizogonie, auxquelles ressemblent étrangement certaines cellules dites cancéreuses, en voie de karyokinèse. Puis ce sont des sporoblastes contenant huit spores ; et dans des cancers du sein des vésicules à spores, moins nombreuses cependant que les cellules cancéreuses, mais évidemment cousines de celles du crabe. Enfin on voit, toujours parallèlement, des cellules physaliphores avec leur vésicule et même des figures en rosace. Quant aux spores elles-mêmes enfermées dans les sporoblastes ou mises en liberté, on en trouve chez l'homme comme chez l'invertébré deux espèces : macrospores et microspores.

Prenant ensuite d'autres protozoaires, Jaboulay

nous montre une formation de *Nosema bombycis* (Pébrine du ver à soie) qui, infiltrée dans les muscles de l'animal, ressemble à s'y méprendre aux globes cornés que présente un cancer de la langue.

Le myxobolus du barbeau est aussi riche de comparaisons suggestives. On y trouve la même masse protoplasmique contenant deux spores excentriques qu'on voit dans un cancer de la face. De même un bourgeon d'envahissement qui est la réplique d'une figure analogue d'un cancer de l'œsophage. Le cancer thyroïdien de la truite fournit encore des points de comparaison.

Puis le professeur Lyonnais nous fait voir les sporoblastes et les spores envahissant les masses musculaires par le même processus, qu'il s'agisse d'un cancer du sein ou de la langue ou d'un myxobolus.

Enfin, c'est le passage dans la voie sanguine des microorganismes, dans les deux séries, la généralisation et même des associations parasitaires, en particulier avec la tuberculose.

Donc, en conclusion, les cancers humains comme les cancers animaux sont dus à l'envahissement des tissus par un protozoaire qu'on peut appeler la cancérosporidie. Celle-ci est différente mais très voisine des formes que nous avons passées en revue et on peut la rayer de la famille des glugeidées.

Le parasite peut être retrouvé dans la plupart des cancers de l'homme aussi bien dans les sarcomes que dans les épithéliomes : on l'a même vu dans des tumeurs bénignes, des adénomes du sein. Son évo-

lution se fait d'une façon irrégulière, de sorte qu'on trouve sur la même tumeur les diverses formes, merontes et sporoblastes par exemple, ce qui est dû sans doute à des poussées successives et inégales dans les différentes parties de la tumeur.

Dans les noyaux métastatiques on trouve la même évolution débutant par des formes jeunes issues de microsporidies.

Enfin, la réaction des tissus autour des parasites envahisseurs est la cause de l'hypertrophie des parties cancéreuses, et l'origine de certaines figures histologiques comme les globes cornés par exemple.

On s'explique, dit Jaboulay, qu'on ait si longtemps méconnu la nature exacte des éléments parasitaires, parce qu'il faut une grande attention pour les isoler du milieu parasite ; trop facilement on peut, en effet, confondre un meronte avec une cellule dite cancéreuse, et prendre pour un leucocyte mono ou polynucéaire des sporoblastes, surtout au stade d'envahissement des voies sanguines.

III

APPLICATION DE LA MÉTHODE

CAS PUBLIÉS

En présence d'une pareille série de faits on est singulièrement tenté d'admettre l'origine parasitaire du cancer et de rechercher dans une voie thérapeutique, une application pratique et en même temps une vérification de cette hypothèse pathogénique. C'est ce qu'a fait Jaboulay. Devant l'existence de myxosporidies dans les cancers, il devait songer au poison spécifique des protozoaires ; la constatation faite par lui de corps en rosace devait être une suggestion trop forte, pour qu'il ne pensât pas à ceux de l'hématozoaire et n'essayât pas d'utiliser contre eux le médicament qui seul nous a permis de lutter contre la malaria.

Dès lors, le traitement du cancer par la quinine, la méthode de Jaboulay était née, et si les résultats qu'il nous reste à exposer ne constituent pas la victoire définitive dans la lutte contre le cancer, du moins, démontrent-ils la solidité d'une arme qui ne peut manquer de rendre de grands services.

Les essais ont été faits, disons-le tout de suite, surtout dans l'école lyonnaise et si on a expérimenté la quinine, nous le savons par ailleurs, dans beaucoup de services hospitaliers, voire à Paris, les publications ne traduisent pas l'importance de la tentative, soit que les premiers résultats aient découragé les expérimentateurs, soient que ceux-ci aient été entraînés dans d'autres voies.

Et si les premiers résultats obtenus par la quinine n'ont pas été aussi favorables qu'ils devaient l'être, c'est à cause du mode d'administration de cet agent thérapeutique. En effet, la quinine employée par la voie buccale n'a donné et ne donne que très peu de résultats et ne peut être considérée que comme le complément de l'injection hypodermique : celle-ci doit sa valeur à l'emploi de certains sels de quinine à une dose déterminée de ces sels, et aussi j'ajouterai à l'emploi de solutions ne provoquant aucune douleur, ni aucune nodosité, inconvénients qui ont fait rejeter la plupart du temps cette indication par les malades.

Et si nous avons obtenu des résultats, c'est que nos malades ont été traités avec persévérance et régulièrement, et que nous avons plus spécialement insisté sur le mode d'administration qui donne les meilleurs résultats : l'injection intra-musculaire.

C'est pourquoi, il nous a paru intéressant, ayant repris l'idée et l'ayant appliquée avec notre maître, M. le Dr Castaigne, sur différentes tumeurs malignes, mais spécialement avec des cancers de l'estomac, de

publier les résultats vraiment favorables que nous a permis d'obtenir la médication quinique. Mais tout d'abord, il nous semble utile de résumer, d'après les publications peu nombreuses faites jusqu'à ce jour, les constatations des auteurs qui se sont occupés de la question.

Nous examinerons d'abord simplement la partie clinique de ces observations, nous réservant de discuter dans un suivant chapitre le mode d'administration du médicament choisi par les autres et celui que nous avons employé nous-mêmes.

Dès la fin de 1900, Ravet, dans sa thèse inaugurale, rapporte 15 observations de cancers utérins traités tous, dans le courant de l'année, par la quinine : 13 cas appartiennent à Jaboulay, 2 à Delore.

De ces 15 femmes, nous ne savons pas ce qu'elles devinrent après leur sortie, sauf une qui mourut dans le service. Mais l'objection qui serait d'ailleurs à faire à toutes les observations publiées, tombe d'elle-même, puisque, pas plus que Jaboulay et son école, nous ne prétendons guérir le cancer ; il est bien entendu que nous ne parlons que d'améliorations, mais d'améliorations sérieuses. Quelle est leur durée, cela doit varier surtout avec la gravité de la forme, la date de début du traitement et la continuité du traitement. Dans tous les cas que nous relatons, il s'agit de cancers inopérables, et souvent la cachexie était déjà très avancée.

De ces observations de Ravet, nous sommes forcés de conclure avec lui que la quinine a agi d'une

façon plus ou moins rapide et plus ou moins intense, mais toujours la même.

1° Les *douleurs* souvent effroyables, douleurs pelviennes et irradiées dans le domaine du plexus sacré ont rapidement diminué, permettant le sommeil et même ont disparu ; elles revenaient parfois quand on interrompait le traitement. Notons ici que *l'injection intra musculaire semblait beaucoup plus efficace que l'ingestion* à ce point de vue ;

2° Les *pertes* sont modifiées : les hémorragies utérines deviennent rares et même se tarissent complètement (nous retrouverons la même influence au niveau de l'estomac). Les écoulements ichoreux diminuent aussi et surtout leur fétidité disparaît dans la plupart des cas. Cependant ils reprennent quand la tumeur subit une nouvelle poussée ;

3° *L'état local* est amélioré : les bourgeons s'affaissent généralement et se sèchent, en prenant une teinte jaune, vernissée, souvent après élimination de portions escharifiées qui prolongent les pertes fétides après le début du traitement ;

4° Enfin, *l'état général* se modifie lentement, mais progressivement. L'appétit revient et avec lui les forces, la malade regagne du poids, recommence à marcher, si elle avait cessé ; la teinte jaune paille a disparu plus ou moins complètement au moment de la sortie.

En dehors des cancers utérins on a publié toute une série d'observations que nous pouvons grouper

d'après le siège de la tumeur, et qui montrent des améliorations sensibles.

Ce sont surtout des tumeurs du sein présentées par Jaboulay à la Société de Chirurgie et à la Société nationale de Médecine de Lyon. La plupart sont des récidives dans la cicatrice d'ablation avec grosses adénopathies ; l'une est une récidive en cuirasse. Dans toutes, l'évolution est à peu près la même : la tumeur se réduit et s'affaisse. L'ulcération, s'il y en avait une change d'aspect ; de sanieuse et fétide, elle devient belle et peu suintante, inodore et moins saignante. Les adénopathies généralement empâtées, énormes, diminuent pendant que les ganglions redeviennent durs, mobiles, isolés, extirpables en somme. Enfin, les douleurs sont diminuées ou supprimées très rapidement. L'une de ces tumeurs, comme l'a fait remarquer Fochier, semble bien être un sarcome du sein (Soc. chir. Lyon, 5 juillet 1900).

Rapprochons de ces cas l'observation de Jaboulay et Horand, de cancer du sein très amélioré par les injections de trypanroth qu'on n'avait guère essayé que contre le trypanosome.

Launois présentait, le 20 février 1901 à la Société de Chirurgie de Paris, un cancer du sein avec grandes ulcérations, noyaux multiples d'envahissement dans la peau et les plans profonds, grosse adénopathie et douleur dorso-lombaire irradiée dans les membres inférieurs, cachexie, insomnie, constipation et abolition des réflexes patellaires. Or, le traitement quinique (injections quotidiennes de 25 centigrammes de

chlorydrosulfate) avait amené la disparition de la douleur, l'affaissement de la tumeur, l'assèchement de l'ulcère, la diminution des ganglions et une grande amélioration de l'état général.

Les épithéliomes cutanés ont été traités par la quinine. Jaboulay (Soc. des Sc. méd. Lyon, 26 février 1903) en présente un cas : épithélium ulcéré de la nuque mesurant 10 centimètres sur 9 avec une saillie de 2 cm. 5 qui subit une amélioration énorme grâce à la quinine avec surface détargée et formation d'un liseré épidermique. Belbèze (Soc. sc. méd. Lyon, 8 juillet 1903) rapporte une guérison d'épithélioma de la face par simple application de pommade quininée. Nous mêmes en avons observé ; mais ces épithéliomas cutanés, sont, on le sait, susceptibles de guérison sous des influences thérapeutiques très diverses : il n'y a donc pas à tirer grande conclusion de ces observations.

Des sarcomes sont redevables à la quinine de grandes modifications. Jaboulay (Soc. nat. de Médecine, 30 juillet 1900) donne un cas de myxosarcome de la région trochantérienne droite, récidivé neuf fois en cinq ans, devenu inopérable. Après traitement quinique, la tumeur s'est modifiée, au point de permettre une nouvelle intervention ; de plus les douleurs, l'œdème et la gêne fonctionnelle du membre avaient rapidement disparu.

Cavaillon (Soc. des sc. méd. de Lyon, 17 déc. 1902) présente au nom de Jaboulay un sarcome de l'extrémité supérieure du tibia, tumeur pulsatile

évoluant depuis un an, avec atrophie musculaire et ankylose du genou, dans lequel les battements ont disparu, la tumeur s'est affaissée, est devenue dure, osseuse, permettant le retour des fonctions du genou et la marche ; les douleurs ont totalement disparu.

Enfin, la quinine semble agir avec prédilection sur les tumeurs des tissus lymphoïdes. Nous avons déjà noté l'action certaine sur les adénopathies qui regressed rapidement à la suite du traitement. Jaboulay présente le 11 février 1901 (Soc. nat. de Médecine de Lyon) un cas de lymphadénie généralisée, dont les ganglions ont diminué rapidement, sous l'influence de la quinine. Et dans la discussion qui suivit la présentation, Mollard, Vincent et Horand insistent tous les trois en se faisant forts de leur expérience personnelle sur l'action élective de la quinine sur les ganglions lymphatiques. Jaboulay a vu aussi une splénomégalie rétrocéder considérablement, grâce au même traitement.

Certains auteurs ont apporté leurs résultats négatifs. Horand n'a rien obtenu dans un cancer du sein en cuirasse, mais il n'a persisté que pendant huit jours dans son essai de bromhydrate de quinine. Quénu (Soc. Chir., 20 février 1901) a essayé la méthode de Jaboulay dans les cancers de l'utérus et du sein sans voir d'amélioration, pas plus d'ailleurs qu'avec le cacodylate de soude. Il est cependant d'avis d'essayer encore dans les cas inopérables. Nous ne saurions trop approuver cette ligne de

conduite, et c'est précisément dans des cas semblables qu'on a obtenu de bons résultats.

M. le professeur Albert Robin, dans son *traité de thérapeutique usuelle du Praticien*, au chapitre : traitement médical du cancer de l'estomac, paragraphe 2, les médications dites spécifiques, parle des bons effets de la quinine dans le cancer de l'estomac :

« J'ai employé bien des sérums anti-cancéreux, sans avoir aucun résultat digne d'être enregistré. J'en dirai autant des rayons Roentgen et du radium qui n'ont pas réalisé les espérances qu'ils avaient suscitées.

» Il y a quelques années, Ch. Fiessinger, puis Jaboulay ont proposé de traiter le cancer en général par le bichlorhydrate de quinine. Ce traitement est applicable au cancer de l'estomac. S'il n'a pas plus de valeur curative que les moyens précédents, il m'a paru du moins avoir l'avantage de retarder quelquefois l'évolution de la maladie et d'améliorer quelques-uns de ses symptômes.

» Le bichlorhydrate de quinine s'administre par les voies buccale, rectale et sous-cutanée. La dose moyenne est de un gramme par jour. La voie buccale est préférable, mais l'estomac finit par se révolter. Par la voie rectale, le médicament donne souvent lieu à des épreintes. La voie sous-cutanée est douloureuse. Aussi ai-je toujours alterné les trois modes d'administration de la manière suivante :

» Pendant huit jours, injection sous-cutanée bi-quotidienne au niveau du creux épigastrique de un,

puis 2 centimètres cubes de la solution suivante :

Bichlorhydrate de quinine..... 25 gr.

Eau distillée stérilisée..... 50 —

Dissolvez.

» Les huit jours suivants, 0 gr. 50 de bichlorhydrate de quinine en un cachet, soit à jeun, soit un quart d'heure avant le déjeuner ou la prise de lait, et 0 gr. 50 en un suppositoire qu'on place avant de s'endormir.

» Puis l'on revient aux injections sous-cutanées et ainsi de suite. S'il survient de l'intolérance par l'une des voies d'introduction, on complète la dose de un gramme par les voies tolérantes. Chez certains sujets, on peut atteindre 1 gr. 50 et 2 grammes par jour, en combinant d'une façon continue l'introduction par les trois voies. Mais il est tout à fait exceptionnel de rencontrer une tolérance aussi remarquable.

» Le bichlorhydrate de quinine me paraît donc être l'un des meilleurs agents de la médication palliative. Je l'ai employé chez douze malades inopérables. Dans quatre cas où le traitement fut régulièrement suivi et bien toléré, il y a eu amélioration sensible de l'état général, suspension momentanée de l'amaigrissement et diminution du dégoût pour la nourriture. La tumeur semble avoir diminué dans deux cas. Chez l'un d'eux, le ganglion sus-claviculaire s'est un peu réduit et a perdu de sa dureté. Tous les quatre ont fini par mourir, mais la médication a prolongé un peu leur vie et diminué leurs souffrances. Les

survies ont été de 93, de 121, de 153 et de 180 jours ; j'ajoute qu'au moment où le traitement fut commencé, ces malades étaient en pleine cachexie. »

Mais pour obtenir de bons résultats, il semble indispensable d'instituer un traitement énergique et de longue haleine. Ce n'est que grâce à cette ténacité qu'on arrive à une amélioration. Et si l'on veut que celle-ci soit durable, il faut prolonger la médication exactement comme on le fait dans le paludisme. Sinon, on assiste forcément à un réveil des cancérosporidies, comme on voit repulluler tardivement les hématozoaires.

IV

RÉSULTATS OBTENUS

Comme on le voit, d'après l'exposé qui précède, l'ensemble des observations publiées nous montre dans la médication quinique un palliatif de premier ordre contre le cancer ; et cela même en tenant compte d'échecs, qui peuvent être dus soit à des cas particulièrement graves, soit à un manque de persistance dans la ligne de conduite thérapeutique.

Les malades que nous avons pu suivre nous-mêmes et ceux plus nombreux qu'a observés notre maître M. Castaigne nous confirment pleinement dans cette manière de voir ; et nous pouvons ici résumer les principaux effets des sels de quinine dans le cancer.

1° *La douleur* est peut-être plus que tout autre symptôme, modifiée par le traitement ; c'est le fait constant dans tous les cas publiés, et personnellement, nous en avons pû faire la constatation. C'est d'ailleurs la première chose qui frappe le malade et il ne manque pas de nous en faire part aussitôt. Il suffit de songer à ce que sont ces douleurs dans la plupart des cancers et en particulier dans les tumeurs

viscérales pour que ce premier espoir légitime largement la thérapeutique qui nous occupe.

Mais il y a plus et l'action de la quinine semble bien directe sur le phénomène douloureux. Nous avons vu en effet, souvent la cessation des injections quiniques amener une réapparition des tortures du malade, que soulageait à nouveau la reprise du traitement.

1° L'action sur *l'état local* n'est pas moins nette.

Le *volume* de la tumeur diminue et cela est bien entendu plus évident pour les tumeurs superficielles comme celles du sein, mais peut se constater même pour des épithéliomes du col utérin dont les bourgeons s'affaissent.

La *surface ulcérée* est rapidement modifiée : elle s'assèche, perd son aspect sanieux et même dans certains cas s'épidermise sur les bords (il est vrai qu'il s'agissait dans ces cas d'épithélioma cutané).

La *fétidité* est supprimée et cela n'est pas un mince avantage aussi bien pour l'entourage que pour la malade. Pour ce qui est des écoulements ichoreux du cancer utérin, cette action est capitale. Chez notre malade (obs. III), cette fétidité était intolérable et la quinine, en enlevant entièrement cette fétidité, facilita les relations familiales qui étaient très difficiles.

Les hémorragies, grand facteur de cachexie, sont atténuées et disparaissent. Nous l'avons vu comme Ravet pour le cancer utérin, dont les métrorragies se sont transformées rapidement en une simple leucorrhée. Pour l'estomac, même effet. La plupart des

malades vus par M. Castaigne et par nous étaient affligés d'hématémèses à répétition et de mélœna. Or, dès les premières injections de quinine, ces symptômes graves disparaissaient complètement. Cette action hémostatique indéniable est peut-être avec l'action analgésiante, le plus beau résultat de la médication quinique.

Les adénopathies sont plusieurs fois signalées comme régressant, permettant d'envisager une intervention jusqu'alors chimérique.

L'état général enfin, et c'est une résultante, s'améliore notablement : les forces reviennent ; l'appétit renaît : dans certains cas, le malade peut songer de nouveau à ses occupations, il engraisse un peu.

A côté de ces effets généraux, signalons tout particulièrement, puisque nous avons pu agir sur des néoplasmes gastriques, *la cessation rapide des vomissements*. Il s'en suit un mieux être sensible, le malade voyant disparaître ce qui était son supplice, et pouvant, d'autre part, s'alimenter.

Tous ces résultats, bien entendu, ne sont pas constants, mais représentent cependant une forte proportion. Certains cas n'ont semblé bénéficier que très peu de la quinine : d'autres ont été à peine soulagés. Mais dans la majorité des observations, celles du Dr Castaigne et les nôtres comme celles de la littérature, l'amélioration a été notable. Notons d'ailleurs que la prolongation du traitement et le choix de son mode d'application ont pour nous une importance capitale.

La durée de cette amélioration est certainement très variable, et si nous avons un cas de plusieurs années s'est généralement par quelque mois qu'elle se chiffre. Au bout de ce temps le cancer reprend ses droits, la cachexie s'accroît rapidement et la mort survient.

Mais, et c'est sur ce point qu'il convient d'insister, la mort arrive généralement dans des conditions tout autres qu'en l'absence de traitement quinique ; elle ne vient pas au milieu du cortège de douleurs atroces, d'écoulements fétides et d'hémorragies, telle que le patient, objet de dégoût et d'horreur, l'appelle comme une délivrance. Elle est au contraire douce, et si nous ne pouvons pas toujours affirmer que nous avons prolongé la vie du malade, autant que nous l'aurions voulu, nous lui avons prolongé et fait plus supportable le peu qu'il lui en restait à vivre. *La qualité de la survie* est dans ce cas, au moins aussi digne de considération que sa quantité.

V

INDICATIONS

En présence des résultats que nous venons d'exposer, il semble qu'on ne puisse s'abstenir de tenter l'épreuve chaque fois qu'on a affaire à un *cancer inopérable*, la règle restant d'intervenir chirurgicalement chaque fois qu'on le peut.

Mais à côté de cette indication primordiale deux autres se posent : 1° on a constaté sous l'influence de la quinine des améliorations telles, que *des tumeurs inopérables redevenaient justiciables du chirurgien* (le même fait s'est produit parfois, grâce à d'autres traitements, la radiumthérapie par exemple), mais le traitement par la quinine s'applique à tous les cancers ; la radiumthérapie ne s'applique qu'aux cancers qui peuvent être atteints par le tube. Dans ces cas, on peut espérer que la quinine aura permis une guérison, si tant est que l'exérèse puisse être radicale ;

2° Dans les cas où cette exérèse a pu être faite, dans les cancers opérables, pourquoi ne pas instituer le traitement quinique pour éviter une *repullulation*.

Félizet l'a proposé en 1901 à la Société de Chirurgie à la suite de la communication de Launois et Jaboulay déclare en 1900 que telle est sa pratique habituelle. « Qui sait, dit-il, si l'absorption de quinine ne pourrait pas prévenir le cancer comme le paludisme ? » Et il fait remarquer que les cancers sont chose rare dans les pays à malaria où les habitants prennent, à titre préventif, régulièrement de la quinine, ou des préparations dérivées des quinquinas, préparations qui contiennent une forte proportion de quinine.

Et dans ce cas, si l'on admet non pas l'hérédité du cancer, mais une prédisposition par hérédité, il est d'une certaine importance, lorsqu'il faut administrer un tonique de choisir, des préparations dérivées du quinquina, riche en quinine et en alcaloïde, toutes les fois que l'on se trouve en présence d'un affaibli qui a dans ses antécédents un cancéreux ou chez qui on pourrait soupçonner un début de cancer.

La médication quinique n'est donc *pas curative* du cancer, mais elle l'améliore en supprimant plus ou moins ses conséquences les plus terribles pour la malade, parfois au point de lui permettre le retour à la vie commune. Elle peut rendre possible une intervention opératoire inespérée. Elle est susceptible enfin de prévenir une récurrence.

C'en est assez, semble-t-il, pour ordonner la quinine aux cancéreux inopérables, surtout sans attendre la période de cachexie. C'est ce que nous avons fait particulièrement pour des cancers de l'estomac, où

la chirurgie est peut-être encore moins armée que dans les autres localisations. Ajoutons d'ailleurs que si l'essai en a été fait par d'autres, ce qui est probable, nous n'en avons pas trouvé trace dans la littérature.

Mais avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus avec notre maître le Dr Castaigne, il nous faut discuter d'abord le mode d'emploi de la quinine qui semble bien avoir une influence non douteuse sur la qualité des résultats obtenus.

VI

POSOLOGIE

« Le principe du traitement, dit M. Castaigne, consiste à laisser le malade constamment sous l'action de la quinine, beaucoup plus qu'à lui faire absorber des doses très fortes de médicament. » C'est donc à une médication de faible intensité mais prolongée sans défaillance pendant des mois, qu'il faut avoir recours. On peut l'appliquer sous diverses formes, il n'en est guère qu'une qui soit pleinement satisfaisante, c'est l'injection intra-musculaire.

L'ingestion a été employée dans ses premières observations par Jaboulay qui donnait par jour :

Quatre cachets de bichlorhydrate de quinine
0 gr. 50.

M. Castaigne conseille pour les malades qui refuseraient l'injection, la potion suivante :

Bichlorhydrate de quinine.....	1 gr.
Extrait de quinquina.....	4 —
Eau de Rabel.....	11 —
Sirop de punch.....	30 —
Eau distillée.....	100 —

suivie d'un verre d'eau citronnée.

Notons d'abord la possibilité de troubles gastriques par ingestions répétées de quinine, et de plus le peu de certitude que donne cette voie sur la quantité de médicament absorbé.

Chez une de nos malades (obs. II) où on alternait les injections et les ingestions de quinine, l'ingestion ne donnait pas, de l'avis de la malade elle-même, les résultats des piqûres de quinine, quoique avec l'absorption des cachets, il fût fait parallèlement des injections de cacodylate de soude à 0 gr. 05.

En fait, les résultats de l'ingestion sont très médiocres de l'avis de presque tous. Pour M. Castaigne, « ils ont été nuls, ou en tout cas bien inférieurs à ceux enregistrés par la méthode des injections ».

Nous-mêmes avons pu la comparer avec la voie extra-musculaire, puisque chez certains de nos malades les séries d'injection de quinine alternaient de dix en dix jours avec des séries de cacodylate pendant lesquelles nous administrions quotidiennement par voie buccale 2 gr. 50 de bromhydrate de quinine. Or, les progrès subissaient très nettement un temps d'arrêt pendant ces dizaines consacrées à l'ingestion.

On a recommandé aussi la voie intestinale par suggestion de 2 gramme de chlorhydrate neutre, mais sans résultat net.

Les applications locales ont été employées, concurrentiellement à la medication interne, surtout dans les néoplasmes du sein et les cancers utérins

(Ravel). On se sert d'une solution au 1/10 de bichlorhydrate de quinine. Mais qu'il s'agisse de pansements, de tamponnements ou d'injections intra-utérines, la quinine n'agit guère et encore faut-il probablement mettre les piètres résultats observés sur le compte de son pouvoir antiseptique et tonique.

En somme, si nous éliminons l'injection intra-utérine qui n'a pas été employée suffisamment, pour en donner à l'heure actuelle toutes les règles (mais nous y reviendrons plus tard) dans le cancer comme dans le paludisme, mais cela n'aurait rien d'original, nous arrivons à l'*injection sous-cutanée ou intra-musculaire* comme à la méthode de choix.

On a reproché à l'injection certains inconvénients : 1^{er} elle ferait parfois des eschares et des ulcres au dehors de toute faute d'asepsie. Cela est vrai et se rattache à deux conditions, dont l'une est le siège superficiel de l'injection, l'autre l'emploi de sels de quinine qui ne conviennent pas. Aussi faut-il recourir aux injections sous-cutanées et employer exclusivement, comme le fait M. Castaigne l'injection profonde intra-musculaire avec des sels de quinine neutres.

2^e Des douleurs vives et des nodosités persistantes au niveau du point injecté, forçant à interrompre le traitement. Ces deux inconvénients sont beaucoup plus fréquents et se montrent même dans les injections intra musculaires. Ils dérivent, en outre, du sel employé, de son mode de préparation et de la dose injectée.

On a, en effet, conseillé de préférence à d'autres le chlorhydrate neutre, mais généralement en solution trop forte et en quantité trop importante.

Jaboulay emploie par exemple (*in th.* Ravet):

Chlorhydrate neutre de quinine.....	25 gr.
Eau distillée.....	50 gr.

Et Robin, conseillant la même solution, indique comme quantité 1 puis 2 cm. c. par jour : c'est-à-dire 1 gramme quotidien, sous un volume très restreint.

On a utilisé le chlorhydro-sulfate et le chlorhydrate basique associés tous deux à l'antipyrine, mais sans supprimer entièrement la douleur.

Nous avons employé ces injections soit, d'une façon intermittente, soit en séries prolongées, et nous avons constaté qu'elles pouvaient être continuées sans interruption pendant des mois, sans donner aucun incident qui force à interrompre.

Dans le cas de thérapeutique intermittente, nous avons fait des séries de 20 piqûres quotidiennes de 0 gr. 40 alternant avec des séries de 10 injections de cacodylate de soude de 0 gr. 05 avec 0 gr. 50 de bromhydrate de quinine par voie buccale.

M. Castaigne a bien voulu nous demander de lui préparer dans cette manière de voir, des ampoules de sels de quinine dont nous nous sommes servis pour de nombreux malades et nous avons eu le plaisir de voir que ces injections étaient parfaitement indolores tout en ne laissant aucune trace.

même après une longue série de piqûres consécutives dans la même fesse (obs. IV).

Intolérance. — On a signalé des cas d'intolérance à la quinine, se traduisant par des bourdonnements d'oreilles, des vertiges le plus souvent, parfois aussi par des troubles gastriques, de l'irritation vésicale et des érythèmes prurigineux.

Plus rarement il s'agit de phénomènes graves, collapsus, cécité, surdité, éruptions généralisées.

Évidemment, la suspension du traitement s'imposerait ou tout au moins son espacement dans les cas légers, Gros (Soc. de Pathologie exotique, 12 mai 1909) a conseillé préventivement le chlorure de calcium à la dose de 1 gramme par jour. On pourrait l'employer aussi curativement avec 2 grammes (Castaigne).

Mais ces accidents doivent être très rares ; jamais nous n'en avons observé M. Castaigne et moi. Probablement, cela tient-il encore à notre mode d'administration de la quinine.

VII

MODE D'ACTION DE LA QUININE

SUR LE CANCER

En résumé, comment peut-on expliquer les résultats que nous avons rapidement exposés ? Comment agit la quinine sur la tumeur cancéreuse ? La question reste encore obscure ; cependant, nous pouvons entrevoir trois forces thérapeutiques dans les sels de quinine :

1° C'est tout d'abord *leur action clinique* sur les albuminoïdes de la tumeur. Cette action constatée *in vitro* par Jaboulay intervient probablement dans la diminution de volume et l'arrêt des hémorragies ;

2° *Leur action tonique* est non moins certaine. Les sels de quinine à faible dose et les préparations de quinquina sont un stimulant énergique. Ils agissent aussi efficacement pour remonter l'état général ; mais cela n'explique pas les modifications locales ;

3° *Le rôle antiseptique* de la quinine est faible contre les bactéries, alors qu'elle agit énergiquement pour arrêter les fermentations organiques (alcoolique, lactique, butyrique) ;

4. *Son action spécifique* reste donc en cause. Les sels de quinine sont en effet, d'une toxicité toute spéciale pour les protozoaires et si la théorie de Jaboulay se confirme dans l'avenir, le rôle de la quinine se réduirait, en somme, à cette action toxique. Mais malgré les beaux travaux du maître lyonnais on ne peut encore conclure d'une façon ferme.

Il n'en faut pas moins, étant donné les résultats obtenus, mettre à profit leur expérience et à quelque théorie pathogénique qu'on se rallie, tenter le traitement par la quinine dans les conditions que nous avons indiquées.

VIII

OBSERVATIONS.

OBSERVATION 1 (Personnelle)

M^{me} L..., âgée de soixante-neuf ans, présente, depuis six mois environ, des troubles gastriques caractérisés par des douleurs survenant aussitôt après le repas et par des vomissements survenant soit après le repas, soit le matin à jeun sous forme de vomissements aqueux. De plus, la malade a maigri d'une façon progressive et elle estime avoir perdu sensiblement 12 kilos en l'espace de six mois. Elle était dans cet état quand nous l'avons vue et quand nous l'avons conduite à la consultation du D^r Castaigne à l'hôpital Beaujon.

L'examen pratiqué à ce moment montra que les symptômes accusés par la malade étaient liés à un cancer de l'estomac. En effet, la palpation de la région épigastrique permettait de sentir une masse indurée siégeant sensiblement sur la face antérieure de l'estomac. De plus, on sentait très nettement un ganglion hypertrophié et dur dans la région sus-claviculaire gauche. Enfin, l'examen du suc gastrique montrait qu'il existait une disparition complète de l'acide chlorhydrique libre.

Le diagnostic porté fut celui du cancer de la face antérieure

de l'estomac ayant déjà envahi le péritoine voisin et ayant produit un début de généralisation, puisqu'il existait une adénopathie des plus nettes. Le pronostic semblait donc fatal à brève échéance, étant donné l'amaigrissement de la malade et son mauvais état général. C'est alors que le Dr Castaigne prescrivit des injections de quinine et nous pria de les faire nous-mêmes.

Nous avons pu suivre cette malade pendant trois ans et demi à la suite de cette consultation et nous lui avons fait régulièrement l'injection de quinine prescrite (séries alternantes de chlorhydrate de quinine : 0 gr. 30 en solution au tiers et de cacodylate de soude : 0 gr. 05.).

Sous cette influence, nous avons noté, assez rapidement, une disparition des douleurs gastriques et surtout une amélioration de l'état général, la malade qui maigrissait très rapidement ayant pu reprendre 5 kilos en l'espace de deux ou trois mois. Elle se maintint ensuite stationnaire pendant trois ans, au bout desquels elle recommença à présenter de l'amaigrissement malgré les injections de quinine. A ce moment, la cachexie réapparut avec une marche rapide et la malade mourut d'une hématomèse brutale. Pendant cette longue évolution la masse cancéreuse que l'on sentait au milieu du creux épigastrique rétrocéda un peu au début, puis resta stationnaire et enfin augmenta dans les derniers mois.

En résumé, cette malade qui présentait tous les signes d'un cancer de l'estomac des plus caractéristiques avec marche rapidement croissante, vit tous ses symptômes s'améliorer, sous l'influence du traitement par la quinine et elle survécut trois ans et demi.

C'est cette observation qui, la première, nous a donné l'idée de consacrer notre thèse à ce sujet.

OBSERVATION II (Personnelle)

M^{me} B..., âgée de soixante-deux ans, commence à être malade au début de 1910 ; elle souffre de l'estomac et elle maigrit considérablement. A partir du 18 septembre, l'état devient tellement mauvais que la malade est incapable de descendre du cinquième étage où elle habite ; elle marche même avec peine et passe sa journée alternativement dans son lit, sa chaise longue ou son fauteuil.

Elle fut suivie dès le début de sa maladie, par le D^r Nèble qui porta le diagnostic de cancer de l'estomac (1^{er} octobre 1910). Elle fut vue en consultation par le D^r Lion qui confirma le diagnostic et conseilla une intervention chirurgicale destinée à s'opposer aux hématomésés répétées ; mais il ne cacha pas que, de toutes façons, le pronostic était fatal à brève échéance.

C'est alors que le D^r Nèble fit appeler en consultation le D^r Castaigne qui confirma le diagnostic et le pronostic et qui conseilla le traitement par les injections de quinine : le médecin traitant m'ayant prié comme ami de famille de faire les injections, j'ai pu suivre la malade.

Avant la première injection, l'état général était celui que nous venons de décrire, c'est-à-dire un état de faiblesse considérable joint à un amaigrissement très notable. De plus, la malade n'avait aucun appétit et vomissait journellement des matières noirâtres dans lesquelles il y avait du sang que

l'on retrouvait également dans les selles sous forme de melœna.

Enfin, l'examen physique montrait une tumeur volumineuse qui semblait partir de la face antérieure de l'estomac et avait gagné la région hépatique où elle se traduisait par des noyaux secondaires du foie ; enfin, on constatait dans le creux sus-claviculaire gauche deux gros ganglions durs qui avaient attiré l'attention de la malade elle-même depuis six mois environ.

15 octobre. — Le traitement qui fut institué d'après le conseil du Dr Castaigne consista en injections sous-cutanées de quinine 0 gr. 40 par jour pendant dix jours, puis de cacodylate de soude 0 gr. 05 par jour pendant dix jours. Pendant la série de cacodylate, la malade prend par voie buccale 0 gr. 50 de bromhydrate de quinine.

Au bout de quarante jours de traitement, la malade commence à descendre ses 5 étages, va dans la rue et reprend ses occupations : les forces sont donc revenues, l'amaigrissement a rétrogradé et surtout il y a disparition complète des vomissements, du melœna et des douleurs. La malade a fait elle-même la remarque que dans les périodes où on lui fait des injections de quinine, elle se sent mieux que quand on la traite par le cacodylate : dès qu'on reprend la quinine, elle en sent les bons effets.

Vers la fin de décembre, la malade est reprise une seule fois de vomissements, mais elle peut continuer ses occupations.

Janvier, février, mars 1911 se passent : la malade se sent tellement forte qu'elle donne ses soins à sa belle-fille en couches et qu'elle peut passer une nuit auprès d'elle. En avril

et mai elle sentit ses forces diminuer, les vomissements reprennent ; elle meurt à la fin du mois de juin d'hémorragie interne.

En somme, voici une malade qui était arrivée à la période cachectique d'un cancer de l'estomac ; la faiblesse était telle que la malade ne pouvait plus bouger de son lit, les hémorragies étaient continuellement répétées et tout annonçait la mort comme devant survenir à bref délai.

Or, la malade vécut encore plus de huit mois après le début du traitement par la quinine : son état général se remonta à tel point qu'elle put reprendre ses occupations les hémorragies cessèrent ; il y eut là une amélioration surprenante qui coïncida si bien avec le traitement par la quinine que l'on doit en toute justice la lui attribuer.

OBSERVATION III (Personnelle)

M^{me} G..., soixante-quatre ans, maigrit beaucoup depuis deux ans (1909). A cette époque a commencé à constater des pertes blanches qui peu à peu rougirent jusqu'à devenir franchement sanglantes. Les douleurs ne survinrent que l'année suivante.

Elle fut soignée par Combes, de Lausanne, il y a deux ans (1910), pour entérite. L'état général s'améliora un peu, les douleurs s'amendèrent légèrement mais les pertes sanglantes devinrent plus abondantes.

Six mois après Maunoury (de Chartres), après curetage et examen histologique, diagnostiqua un cancer et pratiqua l'hystérectomie vaginale. Il se produisit une amélioration

très notable pendant les deux mois qui suivirent l'opération, puis les douleurs et les pertes recommencèrent de plus belle.

En juin 1911, la malade fit une saison à Châtel-Guyon, mais la maladie suivait son cours et tous les symptômes s'aggravèrent.

En août et septembre 1911, le Dr Dominici fait deux applications de radium.

Pendant les deux mois qui suivirent, amélioration très notable : pertes totalement disparues, douleurs très diminuées.

En mars 1912, les douleurs reviennent très fortes ; pertes horriblement odorantes, amaigrissement considérable, faiblesse générale très accentuée. Examen local : les parois du vagin et ce qui reste des culs-de-sac vaginaux sont immobiles et infiltrés (Dr Castaigne, Dr Galliot).

Traitement quotidien : 1 ampoule quinine 0 gr. 40 ; 1 ampoule de morphine 0 gr. 01.

Sédation de la douleur et d'une façon prompte en dehors de l'influence de la morphine dont la malade faisait auparavant un usage immodéré.

Disparition complète de la fétidité des écoulements vaginaux.

L'état général qui allait s'aggravant d'une façon très rapide s'améliore quelque temps, reste stationnaire, puis la malade s'achemine doucement vers la mort qui survient sans douleur (fin juin).

OBSERVATION IV (Personnelle)

M. M..., soixante-deux ans, consulte en octobre 1911 le Dr Castaigne pour une ulcération linguale d'aspect banal

qu'il a remarquée depuis le milieu du mois d'août et montrée à un médecin qui le traitait à ce moment pour un eczéma de la face. Il s'agit d'un épithélioma de la langue et M. Castaigne ordonne des séances hebdomadaires de radiothérapie. Ce traitement est appliqué pendant quelque temps sans succès et le malade l'interrompt.

En janvier 1912, il consulte un otorhino-laryngologiste qui constate une ulcération néoplasique étendue au plancher de la bouche, très douloureuse. Il ordonne un collutoire stovainé et fait commencer une série de 7 applications de radium espacées d'abord d'une semaine, puis de quinze jours. Le malade fait ensuite sur son conseil trois séances de radiothérapie.

Malgré tout, le mal empire rapidement et en juin 1912, le malade qui n'avait plus donné signe de vie, revient nous voir. Il a à ce moment une vaste ulcération du plancher de la bouche avec infiltration s'étendant vers le pharynx, une grosse adénopathie en bloc, sous-maxillaire et carotidienne. Les souffrances sont atroces, de petites hémorragies sont continuelles.

M. Castaigne institue alors la médication quinique. On fait quotidiennement et sans aucune interruption des injections intramusculaires de 0,40 centigrammes de quinine. Ces injections sont absolument indolores; après les 40 premières qui ont toutes été faites dans la fesse droite, le malade nous écrit qu'il n'y a pas trace de douleur dans cette région et que d'autre part on n'y perçoit aucune nodosité.

Par ailleurs, les symptômes s'amendent assez rapidement. Les douleurs au niveau de l'ulcération s'atténuent dans une proportion considérable; la désodorisation s'effectue très

notablement ; les suintements sanguins disparaissent. Or, aucun autre traitement que la quinine n'est mis en vigueur en dehors du collutoire stovaïne qui n'apportait auparavant qu'un soulagement médiocre et momentané.

En même temps l'état général s'améliore grandement. Mais malgré l'action très nette de la quinine sur les manifestations pénibles du cancer, celui-ci, après un temps d'arrêt, continue à évoluer. Vers la fin d'octobre l'adénopathie sous-maxillaire s'ulcère et commence à suppurer ; le néoplasme envahit le pharynx ; quelques petites hémorragies réapparaissent. Le malade s'affaiblit rapidement ; l'alimentation est de plus en plus pénible et il meurt de cachexie et d'inanition le 24 novembre 1912.

OBSERVATION V

(Castaigne, *in* traitement du cancer par la quinine.)

Femme de quarante-cinq ans, opérée six mois auparavant pour un *cancer du sein*: le cancer, au bout de six mois, avait récidivé au niveau de la cicatrice, et la malade ayant refusé de se laisser opérer de nouveau, la tumeur augmenta très rapidement, bourgeonna et présenta rapidement une très large ulcération suintante ; il s'agissait donc d'une récidive de cancer à marche rapide, qui provoquait à la malade des douleurs extrêmement violentes et entraîna rapidement une dépression considérable de l'état général.

C'est au moment où les symptômes avaient pris cette allure grave que fut commencé le traitement par la quinine, tel que nous l'avons schématisé plus haut. Le résultat

obtenu, dans ce cas, fut tout à fait schématique, car dans l'espace de trois semaines, non seulement les douleurs avaient disparu, mais encore l'ulcération qui avait d'abord cessé de bourgeonner, s'était cicatrisée. En même temps, les forces étaient revenues, le malade se sentait mieux, avait repris ses occupations, et cette amélioration considérable dura trois mois. Malheureusement le cancer dont l'évolution cutanée avait été arrêtée par le traitement, continuait son évolution à bas bruit vers la profondeur, si bien que la malade succomba à un cancer en masse du poumon qui, comme le montra l'autopsie, avait débuté dans les masses ganglionnaires du hile et avait gagné de proche en proche.

OBSERVATION VI

(Jaboulay, Soc. chir., Lyon, 5 juillet 1900.)

Femme de trente-huit ans, atteinte depuis trois ans d'une tumeur du sein. Vue par Jaboulay en juin. Tumeur rouge, tendue, prête à éclater. Depuis un mois on a pratiqué des injections quotidiennes de 1 gr. 50 à 2 grammes de chlorhydrate de quinine. La tumeur a diminué de moitié, sa surface s'est plissée, les ganglions axillaires et sus-claviculaires ont diminué de volume.

OBSERVATION VII

(Jaboulay, *Sem. méd.*, 1900, p. 206.)

Récidive d'une tumeur du sein, grosse comme une mandarine, accompagnée d'une grosse masse de ganglions axil-

laïres. Après vingt jours de traitement, la tumeur a diminué d'un quart de son volume, les ganglions ont fondu et sont devenus mobiles. L'œdème qui occupait tout le bras a disparu.

OBSERVATION VIII

(*Idem.*)

Cancer utérin avec perforation de la vessie. Les douleurs terribles qui tourmentaient la malade furent calmées en trois jours de traitement quinique.

OBSERVATION IX

(*Idem.*)

Récidive *in situ* d'un cancer du sein, avec métastase à la base du crâne (céphalée, strabisme, diplopie, œdème pupillaire, vertiges).

En douze jours, tous les symptômes de compression et d'irritation encéphalique avaient disparu. Localement, la tumeur avait diminué d'un tiers.

OBSERVATION X

(Jaboulay, *Prov. méd.*, 14 juillet 1900.)

M..., présentant un collier de ganglions cancéreux enserrant le cou. Depuis un an, toutes les médications possibles

avaient été tentées. Le repos n'était obtenu que grâce au chloral. Les douleurs étaient atroces et constantes, parties du cou, elles irradiaient dans le membre supérieur droit et les troubles oculo-pupillaires traduisaient la compression du sympathique.

Depuis le traitement quinquique : le volume du paquet ganglionnaire a diminué, les douleurs sont très atténuées permettent le sommeil sans l'aide du chloral, les troubles oculo-pupillaires sont très améliorés et les mouvements du cou sont possibles.

OBSERVATION XI

(Jaboulay, Soc. nat. de Méd. de Lyon, 30 juillet 1900.)

Homme de quarante-cinq ans, opéré neuf fois en cinq ans pour un myxo-sarcome de la région trochantérienne droite. Ce malade est revenu, il y a trois semaines, porteur d'une récidive inopérable racontant qu'il avait essayé sans résultat toute une série de traitements entre autres, le cacodylate de soude. M. Jaboulay lui prescrivit : quatre cachets par jour de :

Bichlorhydrate de quinine. 0. gr. 50

et nota un affaissement rapide des tumeurs récidives, l'une en particulier perdit 2 cm. 1/2 de hauteur, toutes sont devenues souples, mobiles, *opérables* ; l'œdème de la cuisse et les douleurs, la gêne même ont disparu.

OBSERVATIONS XII et XIII

(*Idem.*)

Deux femmes (soixante-cinq et cinquante ans) présentaient une ulcération cancéreuse de la partie inféro-externe du sein droit qui, dans l'un des deux cas, était grande à y loger le poing. Des injections sous-cutanées de calomel restèrent sans effet.

On commença alors des pansements à la quinine en même temps que des cachets. Ce traitement fit rapidement diminuer la tumeur, il reste au moment de la publication deux petites ulcérations qui ne saignent plus, comme elles saignaient avant le traitement, qui n'ont plus d'odeur et qui vont se rétrécissant et s'épidermisant tous les jours. La rétrocession est pour la première malade de plus de deux tiers et pour la seconde de la moitié.

OBSERVATIONS XIV

(Launois, Soc. de Chir., 20 février 1901.)

Femme de cinquante ans, porteuse d'un cancer ulcéré du sein gauche avec ganglions axillaires. Le cancer datait de trois ans, l'ulcération de quatre mois. La malade présentait en outre une paraplégie douloureuse par métastase vertébrale et des douleurs abdominales nécessitant l'emploi de la morphine. L'état général était mauvais, la malade

cachectique. On commence le 20 novembre 1900 à la fesse ou à la face externe de la cuisse des injections d'abord quotidiennes de chlorhydro-sulfate de quinine (0 gr. 50 puis 0 gr. 25). Au bout de cinq jours apparaissent des phénomènes d'intolérance, étourdissements, bourdonnements d'oreille, palpitations qui font espacer les injections (tous les deux jours). Un mois après (le 15 décembre) les crises douloureuses sont moins intenses et moins fréquentes, le malade a retrouvé le sommeil et un peu d'appétit. L'ulcération est moins suintante et a cessé de s'agrandir et de se creuser; les forces reviennent progressivement.

A la fin de décembre, les nodules de carcinome ont pâli et sont en voie de régression, les ganglions axillaires et sus-claviculaires ont diminué dans des proportions telles qu'ils atteignent à peine le volume d'un pois.

A partir du 12 janvier, on fait une injection quotidienne de 1 centimètre cube de :

Chlorydrate neutre de quinine..... 1 gr.

Eau distillée bouillie..... 4 gr.

qui représente 0 gr. 25 de sel.

On voit se rétrécir l'ulcération dont la sécrétion s'est tarie. L'appétit est revenu, la malade a repris de la gaieté, du sommeil et des forces, elle reste levée pendant plusieurs heures. L'examen du sang montre un nombre et un aspect normal des globules rouges avec une légère hyperleucocytose.

La malade a reçu en tout 54 injections représentant 16 grammes de sel soluble de quinine.

Depuis dix jours que le traitement est cessé, l'amélioration se maintient.

OBSERVATION XV

(Jaboulay, Soc. méd. de Lyon, 11 février 1901.)

1^o Cancer du sein récidivé avec œdème du membre supérieur gauche, des ganglions et une ulcération à la base de l'aisselle. On institue le traitement interne et externe : pansement de l'ulcération et 1 gramme de quinine à l'intérieur chaque jour. L'ulcération qui était très fétide a pris l'aspect d'une plaie ordinaire. Les ganglions auxiliaires ont diminué. L'œdème et les douleurs ont disparu.

2^o Cancer du sein récidive en cuirasse, avec œdème et douleurs. On administre 1 gramme de quinine à l'intérieur par jour en même temps qu'on applique sur la tumeur un pansement de vaseline *pure*.

On note bientôt la rétrocession des symptômes, plusieurs noyaux ont fondu rapidement, les ganglions ont diminué, l'œdème et les douleurs disparu.

OBSERVATION XVI

(Jaboulay, Soc. des Sc. méd. de Lyon, 26 février 1902.)

Femme présentant un épithélioma de la nuque de 10 centimètres sur 9 avec une surélévation de 2 cm. 5 avec nodosités et bourrelet d'envahissement.

Traitement : 2 cachets d'un gramme de quinine par jour, applications locales de quinine. Actuellement, surface détergée, liséré épidermique de cicatrisation de 2 centimètres;

amélioration énorme. A l'examen histologique : épithélioma ectodermique.

OBSERVATION XVII

(Belbèze, Soc. méd. Lyon, 8 juillet 1903.)

Femme de soixante et onze ans atteinte d'un épithélioma de la face avec ulcération polycyclique à bords nets, empiétant sur la joue et la partie gauche du nez dont elle attirait la partie inférieure en ectropion et tirant en haut la commissure labiale, le fond de l'ulcération était rougeâtre, granuleux avec une zone marginale blanc rosé, calleuse. On ne trouve pas de ganglions hypertrophiés sur la face et le front ; on note des lésions croûteuses analogues, surtout à la queue du sourcil droit.

26 janvier 1903. — On prescrit une application deux fois par jour de la pommade suivante :

Chlorydrate de quinine.....	1 gramme
Axonge.....	20 —

Le 26 mai, quatre mois après, la cicatrisation est complète, la région précédemment malade est rosée, lisse, présentant une surélévation légère au centre, dans le sillon naso-génien, tractus rétractiles à la périphérie et un ectropion très marqué ; la commissure labiale est moins déviée. L'état général est excellent : 160 grammes de pommade ont été appliqués sur la tumeur.

OBSERVATION XVIII

(Cavaillon, Soc. des Sc. des méd. de Lyon, 17 déc. 1902.)

Sarcome du tibia guéri par la quinine. Femme de vingt et un ans. L'affection débute en juillet 1900. En septembre, la malade ne peut plus marcher ; on assiste à l'évolution progressive d'un ostéosarcome de l'extrémité supérieure du tibia droit pour lequel les pointes de feu et le chlorure de zinc sont employés comme traitement.

Entrée dans le service du professeur Jaboulay, en juillet 1901, la malade présente une tumeur pulsatile du genou avec une atrophie marquée du membre. Les mouvements de l'articulation sont impossibles.

Du mois d'août à Mars 1902 on pratique des injections quotidiennes de bichlorhydrate de quinine la (dose n'est pas indiquée). On les suspend pendant un mois, puis on les reprend : en tout, 400 injections sont faites. On ne constate aucun accident d'intolérance, sauf une dureté plus grande de l'ouïe (otite moyenne remontant à l'enfance). Par contre, les battements de la tumeur ont disparu. La tumeur a diminué de volume, augmenté de consistance, les plateaux du tibia sont hypertrophiés, durs, de consistance osseuse. La jambe est en rectitude, la rotule est mobile, on obtient une flexion très limitée de l'article. La station debout est possible : la marche, possible à l'aide de béquilles, est rendue encore très difficile par l'extrême faiblesse de la malade.

OBSERVATION XIX à XXXIV

(Ravet, thèse de Lyon, 1900.)

Nous ne rapportons pas ces quinze observations ayant trait toutes au cancer de l'utérus et prises dans les services de Jaboulay et de Delore.

Au cours de notre exposé, nous avons montré de cette thèse intéressante l'essentiel, que constituent les résultats donnés par la quinine dans les néoplasmes utérins, renvoyant le lecteur au travail original, où il trouvera des détails circonstanciés sur chaque cas.

IX

CONCLUSIONS

A. *Effets.* — Le traitement du cancer par les sels de quinine amène dans un grand nombre de cas :

- 1° La suppression ou l'atténuation de la douleur ;
- 2° La suppression des hémorragies et des suintements ichoreux, et dans les néoplasmes gastriques la suppression des vomissements ;
- 3° La diminution de volume de la tumeur et des ganglions.

4° Une amélioration notable de l'état général. C'est un traitement non pas curatif mais palliatif permettant de prolonger la survie et surtout d'en améliorer singulièrement la qualité.

B. *Indications.* — On l'emploiera :

- 1° Dans les cancers inopérables, c'est la grosse indication ;
- 2° Dans certains cas limités où peut-être la rétrocession des signes locaux permettra au bout de quelque temps une intervention ;
- 3° Après opération radicale, pour prévenir une récurrence.

C. *Technique.* — On donnera la préférence à l'injection intra-musculaire:

2° Les injections quotidiennes seront faites par série de 20 alternant avec des séries de 10 injections de cacodylate de soude pendant lesquelles on fera prendre au malade soit 2 cachets de quinine de 0 gr.30 à 0 gr.50 par jour ou XL gouttes d'extrait de quinquina liquide deux fois par jour ou bien une potion à l'extrait de quinquina.

Vu : le Président de la thèse

A. ROBIN

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

X

BIBLIOGRAPHIE

- BAILLOU. — Sur les sels de choix de quinine. Thèse de Montpellier, 1897-1898.
- CHEVALIER. — Le Cancer, maladie parasitaire. Thèse de Paris, 1899.
- JABOULAY. — Présentation d'un cancer du sein (Soc. chir. Lyon, 5 juillet 1900).
- Le Cancer est dû à un protozoaire dont la quinine est le poison (Prov. médicale, 14 juillet 1900).
 - Présentation de trois cancéreux. Discussion. Delore-Horand (Soc. nationale de méd. de Lyon, 30 juillet 1900).
- RAVET. — Le Traitement des cancers utérins par les sels de quinine. Thèse de Lyon, 1900.
- JABOULAY. — Traitement du cancer par la quinine (Sem. méd., 1900, p. 206).
- JOLY. — Présentation de cancéreux. Discussion. Villard (Soc. des sc. méd. de Lyon, 12 décembre 1900).
- LAUNOIS. — Présentation de cancer du sein traité par la quinine. Discussion. Poirier, Tuffier, Berger, Bazy, Quénu, Félizet (Soc. de Chir., 20 février 1901).
- JABOULAY. — Présentation de cancer du sein traité par la quinine. Discussion. Vincent, Horand, Lépine, Mollard (Soc. nat. de Méd. de Lyon, 11 février 1911).
- Un cas d'épithélioma de la nuque (Soc. des sc. méd. de Lyon, 26 février 1902).

- CAVAILLON. — Un cas d'ostéosarcome tibial (Soc. des sc. méd. Lyon, 19 décembre 1902).
- BLUMCHEN. — Injection de chlorhydrate de quinine sans douleur (Dent. med. Wesch, 25 avril 1902).
- BELBEZE. — Un cas d'épithélioma de la face (Soc. méd. Lyon, 8 juillet 1903).
- JABOULAY. — Le Parasite du cancer (Lyon médical, 9 août 1903).
- JABOULAY et HORAND. — Essai de traitement du cancer par le trypanroth (Soc. nat. de méd. Lyon 10 juillet 1905).
- Les Myxosporidies sont les parasites des cancers et des tumeurs (Lyon médical, 17 septembre 1905).
- SADOUL. — Injections intra-musculaires de quinine (Sem. méd., 13 décembre 1905).
- JABOULAY. — Traitement quininé du cancer (Lyon médical 1906. J. de méd. de Paris, 1906).
- Myxosporidies de tumeurs malignes, sa définition (Prov. méd., 30 novembre 1907).
- GAULEJAC (René de). — Accidents après injection de quinine (Presse méd., 13 mai 1908).
- JABOULAY. — Cancers et myxosporidies (Prov. méd., 18 avril 1908).
- Myxoet Sarcosporidies dans les cancers (Prov. méd., 16 janvier 1909).
- La Même sarcosporidie dans deux cancers : l'un de la peau, l'autre de la mamelle (Province médicale, 22 mai 1909).
- GROS. — Traitement préventif de l'intolérance quinique (Soc. de Pathol. exotique, 12 mai 1909).
- JABOULAY. — Évolution de la cancérosporidie (Province médicale, 31 juillet 1909).
- ARNAUD. — Mode d'action de la quinine (Marseille médical, 1910).
- ROBIN (Albert). — Thérapeutique usuelle du praticien. Traitement médical du cancer de l'estomac, les médications dites spécifiques.

CASTAIGNE. — Traitement du cancer par les sels de quinine
(in collect. des consultations médicales franç. Paris,
Poinat, 1912).

ROBIN (A.). — Contribution à l'étude de la composition chimique du foie cancéreux (Bull. gén. de Thérap.,
15 mai 1912).

— Recherches sur la composition chimique du foie cancéreux, les principes inorganiques (Commun. à l'Académie de Médecine, séance du 28 janvier 1913).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — Introduction	7
II. — Principe de la méthode.....	13
III. — Application de la méthode. — Cas publiés	19
IV. — Résultats obtenus.....	29
V. — Indications	33
VI. — Posologie.....	37
VII. — Mode d'action de la quinine sur le cancer.....	43
VIII. — Observations.....	45
IX. — Conclusions	63
X. — Bibliographie	65

